AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER CHARITÉ BERLIN

DER EINFLUSS DER LIPOIDE AUF DAS BLUTBILD

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN

VORGELEGT VON

RUDOLF HIRSCH

BERLIN-WANNSEE

REFERENT: PROF. DR. K. DRESEL

KORREFERENT: GEH.-RAT PROF. DR. F. KRAUS

SONDERDRUCK AUS ZEITSCHRIFT FÜR KLINISCHE MEDIZIN BD. 107

Tag d. Promot,der 31.X,1927

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1928

Dekan: Prof: Dr. Grotjahn

Koreferent.

I. Einleitung.

Untersuchungen über den Einfluß von Lecithin und Cholesterin auf das Blutbild sind bisher unseres Wissens nach nur von *Okuneff*[1] angestellt worden. Er injizierte Kaninchen Lecithin in Mengen von 0,02—0,04 g pro kg Körpergewicht intravenös und beobachtete eine Verminderung der Leukocyten innerhalb von 30 Min. um etwa 46% und eine nachfolgende Vermehrung bis zu 158%, die mehrere Stunden anhielt. Qualitativ fand er eine Verminderung der polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten in der ersten Phase und eine starke Vermehrung in der zweiten Phase. Die Lymphocytenwerte waren am 1. Tage etwas niedriger als gewöhnlich und zeigten erst am 2. eine geringe Zunahme.

Zur Feststellung der Cholesterinwirkung injizierte *Okuneff* den Kaninchen 0,02 g Lanolin pro kg Körpergewicht intramuskulär. Auch hier ergab sich zunächst eine Hypoleukocytose, der dann eine Hyperleukocytose folgte, die erst nach 16 Stunden ihren höchsten Wert erreichte und 200% und mehr betrug.

Qualitativ verhielten sich die Neutrophilen wie beim Lecithin. Die Lymphocyten dagegen waren am 1. Tage zunächst vermehrt, erst später vermindert, und stiegen am 2. Tage nochmals an.

Untersuchungen am Menschen sind bisher noch nicht ausgeführt worden. Die Ergebnisse derartiger Versuche sollen im folgenden mitgeteilt werden.

---

[1] *Okuneff*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**. 1923; **43**. 1924.

II. Methodik.

Wir haben uns bemüht, die vielen Fehlerquellen bei der Untersuchung eines Blutbildes soweit wie möglich zu vermeiden.

Die Patienten wurden nüchtern gelassen und die erste Nahrungsaufnahme erfolgte zumeist erst nach Ablauf von etwa 3 Versuchsstunden. In den Protokollen ist die Zeit seit der letzten Nahrungsaufnahme und der Zeitpunkt der während des Versuchs erfolgenden Nahrungsaufnahme angegeben.

Die Gesamtleukocytenzahlen wurden in der Thoma-Zeissschen Zählkammer nach Aufziehen des Blutes bis zur Marke 1 ermittelt. Wir möchten aber betonen, daß Differenzen bis zu 1000 Leukocyten innerhalb der Fehlergrenzen liegen.

Bei der Anfertigung der Ausstrichpräparate verfuhren wir in der üblichen Weise. Färbung nach *May-Grünwald, Giemsa.* 200 Zellen wurden ausgezählt, was nach *Ockels* Untersuchungen ausreichend ist.

Die Herstellung steriler Lecithinlösungen erfolgte in der Weise, daß in steriles destilliertes Wasser die gewünschte Menge der 10proz. spirituösen Merkschen Lecithinlösung unter Schütteln hineingegossen wurde. Es resultierte eine kolloidale Lecithinlösung, die zur Vertreibung der Hauptmenge des Alkohols eine halbe Stunde durchlüftet wurde. Die verwandten Lösungen enthielten 2—5% Lecithin.

Die Cholesterinöllösung wurde durch Eintragen von 5 g Cholesterin in 100 g heißes Olivenöl bereitet. Da diese Lösung bei Zimmertemperatur erstarrt, mußte sie vor der Injektion erwärmt werden.

Die weiter verwandte wässrige Cholesterinemulsion wurde in der Weise hergestellt, daß 0,5 g Cholesterin in einer geringen Menge heißen Alkohols gelöst und tropfenweise zu 100 ccm heißen destillierten Wassers unter stetem Umschwenken zugesetzt wurden. Die regelmäßig entstehenden Flocken wurden durch Filtrieren durch sterile Watte entfernt. Der Gehalt an Cholesterin, der so entstandenen Lösung ist natürlicherweise etwas kleiner als dem ursprünglich zugesetzten Cholesterin entspricht.

III. Die Wirkung parenteral zugeführter Lipoide.

a) Lecithin. Da das Lecithin in destilliertem Wasser emulgiert wurde und von dieser Lösung 2—10 ccm injiziert wurden, war es notwendig, vorher die Wirkung der Injektion von destilliertem Wasser auf das Blutbild zu untersuchen.

Es wurden mehrfach 5 bzw. 10 ccm destillierten Wassers injiziert. In allen Fällen waren die Schwankungen in den absoluten und relativen Leukocytenwerten so gering, daß die Fehlergrenzen der Methodik nicht überschritten wurden. Daraus ergibt sich, daß stärkere Schwankungen der Leukocytenwerte nicht auf das destillierte Wasser zurückzuführen sind.

Somit können wir jetzt zur Besprechung der nach intravenöser Injektion von Lecithinlösungen gewonnenen Ergebnisse übergehen. Was zunächst die Veränderung der Gesamtleukocytenzahl anbetrifft, so sind in Tab. 1 die Zahlen aus 4 Versuchen zusammengestellt. Alle Patienten waren nüchtern und nahmen in der mitgeteilten Zeit keine Nahrung zu sich.

Tabelle 1.

Zeit	Fall I 2 ccm 2 proz. Lecithin-lösung	Fall II 2 ccm 2,5 proz. Lecithin-lösung	Fall VIII 10 ccm 5 proz. Lecithin-lösung	Fall IX 10 ccm 5 proz. Lecithin-lösung
Vor der Injektion	6 200	6400	5700	5300
$^1/_2$ Stunden nach der Injektion	—	5800	—	—
1 „ „ „ „	10 800	8200	5700	4800
2 „ „ „ „	9 000	6700	5500	5100
3 „ „ „ „	8 400	6500	5800	5000

In den beiden ersten Versuchen läßt sich eine sehr erhebliche Steigerung der Leukocytenzahl innerhalb einer Stunde erkennen. Dieser Steigerung scheint eine mäßiggradige Senkung innerhalb der ersten halben Stunde vorauszugehen. Die beiden anderen Versuche zeigen dieses Verhalten nicht. Vielleicht beruht dies auf der sehr viel höheren Dosis, die hier Verwendung gefunden hat. Haben wir doch sehr häufig beobachtet, daß kleinere Mengen von Lipoiden stärkere Wirkungen hervorrufen als größere.

Weit gleichmäßiger sind die Verschiebungen im Verhältnis der polymorphkernigen Leukocyten zu den Lymphocyten (s. Tab. 2).

Tabelle 2.

Zeit	Fall I		Fall II		Fall III		Fall VIII		Fall IX	
	Leukocyten %	Lymphocyten %	Leukocyten %	Lymphocyten %	Leukocyten %	Lymphocyten %	Leukocyten %	Lymphocyten %	Leukocyten %	Lymphocyten %
Vor der Injektion	66	28	62	33	69	27	58	30	63	30
$^1/_2$ Stunden nach der Injektion	—	—	56	40	71	24	—	—	—	—
1 „ „ „ „	57	38	—	—	53	41	61	29	65	29
2 „ „ „ „	60	35	51	45	51	46	49	43	59	35
3 „ „ „ „	60	36	65	30	59	37	39	56	55	41

Nach 1—2 Stunden ist eine deutliche Vermehrung der Lymphocyten im Verhältnis zu den Leukocyten eingetreten. Auch hier scheint manchmal ein geringer Abfall dem Anstieg vorauszugehen (s. Fall III, VIII und IX). Die Zahlen der Eosinophilen und Basophilen wurden nicht

gesondert aufgezählt, weil an ihnen keine deutlichen Verschiebungen beobachtet wurden. Das gleiche gilt für die folgenden Kurven.

b) Cholesterin. Wegen der Schwierigkeit, gute kolloidale Lösungen von Cholesterin in Wasser herzustellen, untersuchten wir zunächst den Einfluß einer intragluteal gegebenen 5proz. Cholesterinöllösung.

Trotzdem 5—10 ccm dieser Lösung injiziert wurden, waren die Veränderungen des Blutbildes so gering, daß wir daraus keine Schlüsse ziehen möchten, insbesondere, da die Injektion von Öl in die Glutäen ebenfalls schon Änderungen der Leukocytenzahlen hervorruft.

Wir gingen deshalb dazu über, die in oben angegebener Weise hergestellten wäßrigen, gut kolloidalen Cholesterinlösungen intravenös zu injizieren.

Das Ergebnis war ein durchaus negatives. Die Zahl der Leukocyten änderte sich kaum und im Verhältnis der Leukocyten zu den Lymphocyten trat absolut keine Änderung ein.

Dies ist an sich nicht verwunderlich, weil es sich um ganz minimale Mengen Cholesterin, etwa 0,0002 g pro kg Körpergewicht handelte.

IV. Die Wirkung enteral zugeführter Lipoide.

a) Lecithin. Es war notwendig, hier ebenfalls Leerbestimmungen vorzunehmen, da der Einfluß von Wasser, das durch die Duodenalsonde eingegossen wird, nicht bekannt ist.

Wir sahen eine allmählich ansteigende Vermehrung der Leukocyten, die in einem Falle folgendermaßen sich auswirkte: Vorher 6800, nach einer halben Stunde 7500, nach 1 Stunde 8200, nach 2 Stunden 8500. Eine deutliche Verschiebung des Verhältnisses der Neutrophilen zu den Lymphocyten war nicht zu beobachten.

Nach Einführung von 10 bzw. 20 ccm der wäßrigen Lecithinlösung ins Duodenum wurde der Anstieg der Leukocyten, wie es nach Wasser allein der Fall ist, nicht oder nur in viel geringerem Grade beobachtet.

Die beiden in Tab. 3 wiedergegebenen Versuchsprotokolle sollen das erläutern.

Tabelle 3.

	Fall XXVII 10 ccm 1proz. wäßrig. Lecithinlösung i. Duoden.	Fall XXVIII 20 ccm 1proz. wäßrig. Lecithinlösung i. Duoden.
Vor der Injektion	6500	5500
½ Stunden nach der Injektion	7800	4900
1 „ „ „ „	7200	6900
1½ „ „ „ „	7000	6000
2 „ „ „ „	6500	5300
2½ „ „ „ „	7200	—

Während also nach intravenöser Lecithininjektion die Leukocyten eher die Neigung zum Anstieg haben, scheint die Duodenallecithinapplikation eine pressorische Wirkung auszuüben.

Dieser Gegensatz besteht nicht hinsichtlich des Verhältnisses der polymorphkernigen Leukocyten zu den Lymphocyten. Die Auszählung der beiden oben wiedergegebenen Versuche zeigt Tab. 4.

Tabelle 4.

	Fall XXVII		Fall XXVIII	
	Leukocyten	Lymphocyten	Leukocyten	Lymphocyten
Vor der Injektion	62	31	65	30
1/2 Stunden nach der Injektion . .	63	32	61	33
1 „ „ „ „ . .	66	29	54	41
1 1/2 „ „ „ „ . .	59	36	54	41
2 „ „ „ „ . .	58	38	69	26
2 1/2 „ „ „ „ . .	63	33	—	—

Auch bei duodenaler Verabfolgung findet sich also wie nach intravenöser Lecithininjektion ein deutlicher Anstieg der Lymphocyten auf Kosten der polymorphkernigen Leukocyten.

b) Cholesterin. Trotz der Ansicht von *Thannhauser*, daß Cholesterin in wäßriger Lösung bei enteraler Zufuhr nicht resorbiert wird, haben wir zunächst den Einfluß von 20 bzw. 40 ccm 0,1proz. duodenal verabfolgter wäßriger Cholesterinlösung auf das Blutbild beobachtet.

Eine sichere Veränderung der Gesamtleukocytenzahl konnten wir nicht feststellen, da nur in einem Falle ein steiler Anstieg von 5700 auf 9000 innerhalb von 1 1/2 Stunden zu beobachten war, während sonst die Leukocytenzahl keine sichere Veränderung aufwies.

Eine Veränderung in dem Quotienten polymorphkernige Leukocyten zu Lymphocyten war regelmäßig vorhanden, und zwar im Sinne einer Vermehrung der Leukocyten und einer Verminderung der Lymphocyten.

Die Verschiebung war jedoch nicht deutlich genug, um daraus mit Sicherheit auf eine Resorption des Cholesterins zu schließen. Deshalb wollen wir auch auf die Wiedergabe der Protokolle verzichten.

Beweisender waren die Versuche mit Einführung von Cholesterin, das in Öl gelöst war. Nach 20 ccm Öl ohne Cholesterin fanden wir die in Tab. 5 wiedergegebenen Werte.

Tabelle 5.

Versuch XXXI	Vorher	1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	2 1/2 Std.
Gesamte Leukocyten	6000	5800	6300	8100	6300	6100
Polymorphkernige	70%	64%	65%	64%	67%	70%
Lymphocyten	24%	30%	29%	32%	27%	25%

Es ergibt sich ein Anstieg der Leukocyten mit dem Höhepunkt nach $1^1/_2$ Stunden, ein Abfall der Polymorphkernigen und ein Anstieg der Lymphocyten ebenfalls bei einem Maximun von $1^1/_2$ Stunden.

Anders war die Veränderung des Blutbildes nach duodenaler Verabfolgung von 20 ccm 0,5- bzw. 1 proz. Cholesterinolivenöllösung.

Für die Gesamtzahl der Leukocyten wurden die in Tab. 6 wiedergegebenen Werte gefunden.

Tabelle 6.

	Fall XXXII 20 ccm 0,5 proz. Cholesterinlösung	Fall XXXIII 20 ccm 1 proz. Cholesterinlösung
Vor der Injektion	6800	5700
$^1/_2$ Stunden nach der Injektion	7800	6300
1 „ „ „ „	7700	7100
$1^1/_2$ „ „ „ „	7500	6200
2 „ „ „ „	7100	5900
$2^1/_2$ „ „ „ „	6700	5600

Die Zahlen unterscheiden sich nicht sehr erheblich von denen nach reinem Olivenöl.

Der Unterschied wird erst deutlich, wenn wir die in Tab. 7 wiedergegebenen Werte für die Polymorphkernigen und die Lymphocyten betrachten.

Tabelle 7.

	Fall XXXII		Fall XXXIII	
	Polymorphkernige	Lymphocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten
Vor der Injektion	71	23	68	26
$^1/_2$ Stunden nach der Injektion	72	23	66	28
1 „ „ „ „	77	18	71	21
$1^1/_2$ „ „ „ „	—	—	77	16
2 „ „ „ „	72	24	64	30
$2^1/_2$ „ „ „ „	73	21	68	24

In beiden Fällen beginnt die Kurve wie die reine Ölkurve. Dann scheint sich aber die Cholesterinwirkung bemerkbar zu machen, denn nun steigen die Leukocytenzahlen an und die Lymphocyten nehmen prozentual sehr stark ab.

Damit können wir einen gewissen Gegensatz zwischen der Wirkung des Lecithins und des Cholesterins auf das Blutbild konstatieren, insofern als nach Lecithin eine prozentuale Vermehrung der Lymphocyten, nach Cholesterin eine prozentuale Vermehrung der Leukocyten zu beobachten ist.

Hiermit kommen wir auf die Frage nach der Bedeutung der Lipoide für das vegetative System zurück. Der von uns anderweitig beobachtete Antagonismus von Lecithin und Cholesterin kommt auch in diesen Untersuchungen bis zu einem gewissen Grade zur Geltung. Welche Beziehungen zwischen dem Zustand des vegetativen Systems und der Art des Blutbildes bestehen, ist nicht genügend erforscht. Es ist hier nicht der Ort, des näheren auf die zahlreichen Untersuchungen über den Einfluß der vegetativen Pharmaka auf das Blutbild einzugehen. Uns kam es zunächst nur darauf an, zu zeigen, daß die beiden Gruppen der Lipoide auch das Blutbild in gewissem Sinne antagonistisch verändern. Welche Beziehungen zwischen diesen Befunden und der Verschiebung der Leukocyten-Lymphocytenquotienten bei Patienten mit Störungen im vegetativen System bestehen, soll späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

V. Zusammenfassung.

Nach intravenöser Injektion wäßriger Lecithinlösungen wird des öfteren eine Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl beobachtet, doch ist dieser Befund kein regelmäßiger.

Das Verhältnis der polymorphkernigen Leukocyten zu den Lymphocyten verschiebt sich zugunsten der Lymphocyten.

Intravenöse Cholesterininjektionen sowie intragluteale Cholesterinölinjektionen bewirken keine charakteristischen Veränderungen des Blutbildes.

Wäßrige Lecithinemulsionen durch die Duodenalsonde eingeführt, verursachen ebenfalls einen Anstieg der prozentualen Lymphocytenzahlen.

In gleicher Weise verabfolgte wäßrige Cholesterinemulsionen verändern das Blutbild im Sinne einer relativen Leukocytose. Demnach besteht ein Antagonismus in der Wirkung von Lecithin und Cholesterin auf das Blutbild insofern als Lecithin eine relative Lymphocytose, Cholesterin eine relative Leukocytose zur Folge hat.

Deutlicher noch kommt diese Verschiebung nach Injektion von Cholesterinöl ins Duodenum zum Ausdruck.

Lebenslauf.

Ich, *Rudolf Hirsch*, wurde geboren zu Berlin am 1. 4. 1902 als Sohn des Kaufmanns Willy Hirsch. Nach Ablegung der Reifeprüfung auf der Kaiser-Friedrich-Schule zu Charlottenburg studierte ich Medizin in Berlin, Heidelberg und Zürich und bestand mein ärztliches Staatsexamen zu Berlin im Juli 1926 mit dem Prädikat sehr gut. Als Doktorand war ich an der II. Medizinischen Klinik der Charité auf der Station des Herrn Prof. Dresel tätig, dem auch an dieser Stelle für seine vielseitigen Anregungen aufs wärmste gedankt sei.